Flash Notes

Microbiology | Chapter 20

خدنا الحصة اللي فاتت إنه في حالات breast cancer بنلاقي HER-2، وجبنا مثال اخر وهو الـonco-fetal antigen اللي موجودة normally عند الـfetus وتقل بعد ما يتولد، وتنتهي تقريبا في الـadult زينا، ظهورها مرة أخري بيـindicate إن حصل tumor في الـtissue أو الـorgan اللي كان بيعمل secretion لهذا البروتين.

أشهر مثالين هما:

١. Alpha-fetoprotein اللي موجود normally في الـfetus ويعاد تكوينه تانى في الـhepatoma.

٢. Carcinoembryonic antigen اللي موجود normally في الـembryo ويظهر مرة تانية لو حصل intestinal cancer.

عند هذا الحد وصلت الحصة اللي فاتت.

السؤال بتاع إيه هى الـeffector mechanisms ضد الـtumor؟

هوريكوا تانى animation اللي بيشرحها اللي هو immune-surveillance:

لو تصورنا إن ده tumor أو لو فرضت إنه any other target، إيه الـ different immune mechanisms اللي ممكن تشتغل ضد الـtumor؟

الـtumor عشان أقدر أعمل immune response ضده لازم يعمل expression لـsurface markers أو surface antigen علي سطحه، الـantigens دى بعضها يحصله shedding من علي سطح الـtumor وتخرج للـextracellular fluid، وهنا يتم القبض عليها بواسطة الـAPCs سواء كانت M (macrophage) أو B (B-Lymphocyte).

هنفترض إن ده antigen تم القبض عليه بواسطة APC:

١. الافتراض الأول: الـAPC تعمل presentation للـAg علي MHC-I، يعنى تعمله presentation للـT cytotoxic cell.

٢. الاحتمال التانى إنها تحط الـAg علي MHC-II، يعنى تعمله presentation لـT helper.

دلوقتى هنشوف مصير كل واحدة منهم:

١. أو ل لما تشوف T cytotoxic وحصلها الـ٣ كلمات بتوع الساحر: activation, proliferation & differentiation هتتحول لـeffector cells الي هتجول الجسم بحثا

VISIT…

LANZAROTE Caliente.com

عن tumor، ثم يتعرفوا علي tumor antigen علي سطح الtumor وتحاول تقتل الtumor cell بالmechanisms اللي خدناها قبل كده: يا إما Apoptosis يا إما Osmotic lysis.

٢. طب بالنسبة للـT helper؟

Th 1 هتproduce different cytokines to help other cells.

إدينى أمثلة:

Gamma interferon اللي بينشط الmacrophage، تقوم الmacrophage تلعب دور مهم ضد الtumor اسمه Direct cytotoxicity، وكمان الactive macrophage هتصنع more cytokines زي Tumor necrosis factor-Alpha.

كمان Th 1 بتصنع cytokines بالإضافة لGamma interferon، هتصنع IL-2 اللي هينشط الNK cell الي تعمل direct cytotoxicity أو تتحول لLAK اللي بتبقي more effective في قتل الtumor cells.

طب لو Th 1 جت تشتغل بنفسها ضد الtumor؟ هتفرز TNF-Beta اللي هيروح يقتل الtumor cells.

What about Th 2?

هتطلع (4, 5, 6 & 10) interleukins اللي ينشطوا B lymphocyte فتتحول لplasma cell اللي تصنع antibodies، يروح يمسك في Antigen بتاع الtumor وبعدها يا إما:

1. Mediates ADCC through NK & Macrophage.
2. Activates complement system by complement fixation & activation.

بالشكل ده يقدر الجسم يتخلص من الtumor، الرسمة دى بعد ما ترجمتها تغنيك عن الصفحة بتاعة الeffector mechanisms كلها.

السؤال المنطقي بعد ما خلصنا الرسمة: إيه هو دور الـmacrophage في الحرب علي الـtumor؟

حد يعرف يطلعها؟

أولا: Ag presentation.

ثانيا: لما يحصل لهم activation يعملوا cell cytotoxicity.

ثالثا: produce cytokines.

رابعا: يعملوا ADCC، Macrophage has receptors for Fc portion of antibody (IgG) وبالتالي تقدر تعمل ADCC زي NK cells.

What about natural killer cells?

وتقدر تعمل ADCC.

طب ليه قلنا macrophages وNK cells ورا بعض؟ لان الاتنين innate immunity.

Specific immunity

نتكلم عن الـT cell الأول:

١. T cytotoxic cell عندها قدرة إنها تقتل خلايا الtumor.
٢. T helper بشقيها:
* Th 1 يا إما تطلع TNF وتضرب الtumor علي طول، يا اما تطلع Gamma interferon وIL-2 وتعمل activation للmacrophage & NK cell.
* Th 2 بتـ produce cytokines that activate B lymphocyte & mediates humoral immunity.

طب إيه دور الـB lymphocyte؟

1. APC:
2. Produce antibodies that kill tumor cell by ADCC & complement activation.

من الرسمة دى تقدر تعرف دور كل خلية ضد الtumor.
يبقي سؤال منطقي: لو الimmune system مصحصح أوي كده وبيقدر يعمل كل ده مع الtumor، أمال ليه فيه معهد اسمه معهد السرطان؟

س/ ليه فيه مرض الـtumor بشكل عام؟

اه، الاجابة هنا في العنوان، الtumor يا ولاد مباراة كورة، فريقين قصاد بعض:
* Immune system بوسائل دفاع مختلفة.
* Tumor بوسائل فكر ولؤم، ليه وسائل إزاي يهرب من الدفاع ومن ال immune system.
عشان كده بيسموه خبيث؛ لأنه مرض خبيث، مرض لئيم، شايف كل الهجوم ده عليه وبيعرف يهرب منه.

* قد يكون العيب فينا، فالشخص ممكن يكون immunosuppressed أو immunocompromised.
* جايز الtumor يكون في مكان بعيد عن الimmune system فمش قادر يوصله زي الbrain tumor، مفيش immune system في الCNS.
* جايز الtumor يعمل down regulation للMHC-I، بالتالي لو الخلية مطلعتش MHC-I، الT cytotoxic مش هتتعرف علي الخلية المصابة.

* كمان large DNA viruses بتـintegrate it self مع chromosome ويعمل down regulation للجين المسئول عن MHC-I فمتشتغلش.
* وفيه ما هو أقوي، أخدتوا في الـimmunity إن الـT cell محتاجة كام signal عشان تشتغل؟ ٢، الإشارة التانية أو الـsignal 2^{nd} هى التعرف علي B7 علي APCs، بعض الفيروسات تخلي APC متطلعش Ag علي سطحها، يعنى مفيش 2^{nd} signal، والـT lymphocyte تاخد 1^{st} signal only لأنها عمالة تدور علي B7 مش لاقياه، الحالة دى اسمها Anergy/shut down/ immune irresponsiveness.
يبقي كده تقول ان ده مش response، سلام عليكم.

هناك أسباب أخري من الـtumor Ag شخصيا:

١. tumor معندوش tumor Ag علي سطحه.
٢. أو إن tumor يحط Ag علي سطحه بس قليلة، يقوم يحصل ما يعرف بـ low dose tolerance، مش قلنا إن الـAg كميته تفرق في الـResponse، within optimum dose، كل ما أزود الـdose كل ما يزيد الـresponse، أقل من الـoptimum dose يحصل حاجةاسمها low dose tolerance، بالتالي لو الـtumor حط كمية قليلة جدا علي سطحه يحصل حاجة اسمها tolerance يعنى الاعتياد، يقول إيه اللي أنا فيه ده دا حاجة هايفة، إيه كمية الـantigen القليلة دى!! الـtumor لئيم ميحطش Ag أو يحطها بكميات قليلة.

٣. أو النوع بتاع الـAg، مش من النوع اللي بيحصله processing ولا presentation يعنى يكون من النوع الذي لا يحدث له intracellular processing (لا تُبلع)، يعنى ما بتتوضبش.
٤. أو أنا مثلا كمثال مروح البيت ومشتري كباب وفرحان بيه وحاضنه أوي، فطلع عليا كلاب يهوهووا، أعمل إيه بقي؟ الـAg هو الكباب، وأنا الـtumor.
هرميلهم الكباب وأطلع أجري، حد هيعمل فيكوا كده؟ حيث إن الكلاب هى الـNK cells وخلايا الـimmunity فالـtumor (أنا) هيرمسلهم الـAg (الكباب) ويهرب هو.

الـimmune system أحيانا بيعمل early response ويروح fibrinogen يحوط الـtumor، كده إحنا غطينا الـAg، فالـimmune cells متعرفش عنه حاجة دلوقتى.

نشوف animation عشان اللي عايز يصورها برضه:

بصوا يا ولاد: أول حاجة الـtumor يهرب بيها، شايفين الوجه الحزين ده؟ ده شخص immunosuppressed أو immunocompromised (brain tumor مثلا)، آدى سببين أهم:
تعالوا نشوف الحتة بتاعة tumor Ag:
١. قد يكون سطحه مفيش عليه tumor antigen.

٢. ممكن تكون فيه كمية Ag يعنى مثلها بمثث واحد (little amount of Ag causing immune tolerance).

٣. جايز يعمل الحركة بتاعة الكباب، shedding of Ag بعيدا عن سطحه، فده يشغل الAb والlymphocytes اللي هيعملوا reaction مع الAg بعيدا عن سطح الtumor.

٤. ممكن تلاقيه اتحوط بfibrin coat، فباقي الخلايا مش عارفين يعملوا recognition.

٥. ممكن يكون tumor Ag لا يحدث له presentation ولا processing (No Ag presentation on surface of tumor).

٦. ممكن الtumor يسيطر علي الخلية وميخليهاش تطلع MHC-I.

٧. أو يسيطر علي الAPC ويمنعها إنها تطلع B7.

يبقي لو راجعناهم بترتيب الكتاب تانى:

١. لو الشخص مش immunocompetent.

٢. لو الtumor في مكان inaccessible.

٣. لو منعنا expression of MHC-I.

٤. لو منعنا B7 عشان co-stimulatory signal (2^{nd} signal).

٥. الfactors اللي Related للAg:

مفيش Ag خالص، يا إما little amount of Ag يعملوا immune tolerance، يا مفيش expression للAg، يا Ag متغطي بfibrin coat، يا فيه shedding للAg عشان اشغل خلايا الimmune system بعيدا عن سطح الtumor.

Tumor Immuno-diagnosis:

طيب ما دام الtumor أصبح أمر واقع، والقصة أصبحت حاضرة، يبقي الimmune system هيحارب في اتجاه، والtumor رايح في اتجاه تانى (هربان)، ده أمر واقع نعترف بيه، طيب ما تيجى نستغل الtumor والAg بتاعته علي الأقل عشان أعمل recognition للtumor، يبقي عندك tumor immune diagnosis.

بمعنى استغلال الtumor Ag والtumor markers في تشخيص الtumor، بعض الtumor Ag اللي ممكن تبقي soluble proteins وتنتج من tumor tissue بنسميها tumor markers، بعملها detection عشان أستخدمها إما في:

1. Diagnosis of tumor.
2. Prognosis & follow-up of patient

Tumor markers:

عشان الtumor marker أعتبره نموذجى لابد من توافر ٥ شروط اتسألوا في امتحان قبل كده:

Requirements for ideal tumor marker:

1. Released from tumor only & not normal tissue.

عشان يبقي tumor marker لازم يطلع من الtumor بس، ليه؟
عشان أتجنب حاجة اسمها false +ve result، لو لقيت مريض مثلا عنده +ve marker، طب فرضا لو كان marker طالع من خلية عادية، وانت شخصته في المريض علي انه tumor، يبقي كده false +ve result.

2. Should be specific for certain tumor:

(مختص لtumor معين).

٣. لازم يكون طالع early:

وإلا لو كان late هيكون ظهر للtumor signs & symptoms، بالتالي ياريت يكون detected as early as possible.

٤. ياريت كمان يكون بكمية بتزيد:

عشان أقدر أعمل monitoring للstage اللي فيها الtumor.

٥. ياريت يكون المرضي اللي عندهم الـtumor بيطلعوا نفس الـ tumor marker:

مثلا لو قالك هذا الtumor نجده في ٩٠% من الpatients، ماشي حلو ولكن مشكلته ان لو الشخص طلع negative، هل يا تري ده شخص سليم؟ ولا من الـ١٠% اللي مش بيتم إفرازه عندهم، يبقي كده نتجنب الresults false –ve.

طب ياتري فيه ideal tumor markers موجودة في الدنيا؟

الإجابة لأ.

كل الـmarkers تتميز إن كل منها antigenic، circulate in blood، كأنها هرمون طالع من lesion، فأقدر أحصل عليها بطرق كتير مختلفة زي ELISA من الـimmuno-assay.

لما أشخص مريض إنه عنده tumor، أقدر أستخدم tumor markers عشان أعرف هل حصل recurrence ولا الحالة في تحسن أثناء العلاج، لكن للأسف كل حاجة ولها عيوب.

Sensitivity & Specificity of tumor markers:

خلاص مش قادر أستهلك ولا tumor marker علي إنه ideal one في حالات الـearly tumors، فنجد إنه مثلا نلاقيه فيه sensitivity 80% وspecificity 70%، يعنى يتم تشخيص ٧٠% من الحالات بواسطته، أما الـ٣٠% الباقيين لا يمكن التنبؤ فيهم بالمرض،

عشان كده لا نعتمد عليها في early diagnosis، إنما في الmonitoring، يعنى لو تأكدت إنه خلاص عنده الtumor وعايز أتابع درجة تحسن المريض، ومتابعة لو حصل recurrence (هيظهر تانى الmarker)، هو ده المعتمد في المعامل دلوقتى.

بالتالي بندور علي marker في شخص تم تشخيصه بالفعل، لأنه ممكن يكون false positive أو false negative، مفيش ولا واحد من الtumor markers نموذجى حتى الان، بيظهر منهم حاجات false +ve & false –ve لأنهم مش highly specific.

فيه markers معتمدة علي المعامل زي:

١. Alpha fetoprotein اللي بنشخص بيه hepatoma.
٢. PSA اللي بنشخص بيه cancer prostate.
٣. HER2 اللي بنشخص بيه cancer breast.
٤. CA 15-3 وبتشخص بيه cancer breast.

هل يمكن علاج الـtumor بالـimmunology؟

الإجابة اه، وهناك تقسيمة، أي immunology بنقسمه إلي:
* Acquired (Specific)، خاصة بال B & T lymphocytes.
* Non specific.

والspecific بنقسمه لـactive & passive، الpassive بنقسمه لـhumoral (Ab mediated) (Monoclonal antibodies()) و cellular (cell mediated) (alone or conjugated).

معنى passive humoral؟

إنك تجيب أي tumor تعرفه وتدور علي specific Ag، وتكون ضده monoclonal antibody (Mab)، مستخدما هذا الAb لعلاج الtumor، إزاي؟
لو الtumor أهو، وجدنا عليه specific Ag وحضرت ضده Mab، لما أحقن Ab هيخش يمسك في الAg الموجود ع الtumor عن طريق ADCC أو complement activation.
طب لو كان conjugated مع radioisotope أو cytotoxic drug ربطتها في ذيل الAb وأطلقتها في جسم المريض، كده يروح يرشق في specific tumor ويشبك ويعمل ADCC وcomplement activation، وشايل علي ديله مادة cytotoxic تدخل الخلايا تدمرها، كده ضربنا ٣ عصافير بحجر واحد:
١. الAb هيشتغل immunologically بنفسه.
٢. علي ذيله مادة Cytotoxic هتقتل الtumor cell.
٣. كمان يحمى الجسم من generalized effect بتاع الtoxins؛ لأنها هتشتغل locally في مكان الtumor، ودى كانت مشكلة الchemotherapy لأنها بتدمر خلايا الجسم

معاها زي خلايا الشعر (محاليل IV)، وتلاقيه منهك وتعبان بعد الجلسة.

من كتر ما هى جميلة وساحرة سموها magic bullet، وده سؤال امتحان:

Give an account on magic bullet therapy.

براجعها معاكم أهو، Mab هو highly specific Ab بيستخدم alone أو conjugated مع مواد toxic تمنع الprotein synthesis وتموت الtumor cells زي الcytokines.

تعريف الmagic bullet therapy؟
Mab that is conjugated with:
حاجة من الأربعة، used for treatment of tumor to achieve:
* Ab acting immunologically.
* High radioactive & cytotoxic drug (conjugated), kill tumor cells.
* Act locally without systemic effect.

الchemotherapy لو اعطيته لواحد هيعمل generalized side effects، لكن لو اديته Mab هيشتغل locally وده مش خيال علمى، ده بدأ تطبيقه بالفعل لكن الصعوبة في تعميمه.

إيه الصعوبة في تعميمه؟

مش كل الtumors هتلاقي عنده highly specific Ag تقدر تحضر منه mab، لكن فيه مراكز في فرنسا وأمريكا حاليا بيعالجوا بالmab.

إدينى أمثله لـmab تم استخدامها بنجاح؟

1. Anti CD 20:

طب هو فين CD 20؟ هو marker موجود علي سطح B lymphocyte، طب أنا هعمل Ab ضد CD 20، كده هيضرب الB lymphocyte، وده هستخدمه في علاج B cell lymphoma، فأنا بحتاج إني أعمل bone marrow depression عن طريق إنى أضرب حاجة علي B lymphocyte.

طب ما هو الnormal B cell عليها CD 20؟ اه، بس بكميات قليلة، ممكن لا يتأثروا، ولو اتأثروا معلش، أكسر B lymphocytes دلوقتى وهيحصلهم تكوين جديد من ال bone marrow بعد ما المريض يخف، بس المهم أقضي ع الlymphoma اللي عنده.

2. HER 2:

ده بتاع الbreast cancer.

لما تيجى تحضر Ab ضد HER 2 اسمه Herceptin، دايما الادوية دى بيكون اخرها mab حيث m يعنى monoclonal وab يعنى antibody.
اسمه العلمى Herceptin، يعنى اللي بيصيب HER 2 receptors، برضه استخدمه في حالات breast cancer، هو موجود normally بكميات قليلة، يزيد مع cancer breast، أستخدم معاه Herceptin عشان يضرب cancer cell، دول بالفعل موجودين وبنعالج بيهم هذه النوعية من الtumors.

نروح كده علي الـpassive cellular:

هى حاجة passive بس cells.
هحقن المريض بT cells، يا اما T cytotoxic يا اما NK cells.
لو مش فاهم اسمع المثال:
الناس اللي بتشجع كورة أو في الراديو، لما تشوف مثلا مباراة بين فريق زي الأهلي والزمالك (فريق كبير) بيلاعب فريق مغمور (بنى عبيد أو بترول أسيوط)، عارف اخر طموحهم لما يلاعبوا الأهلي والزمالك ايه؟ إن الماتش يتذاع ويتعرض علي التلفزيون، وتلاقي اللاعب من دول يعمل خطأ متعمد عشان يتم ذكر اسمه في الماتش، أو يعمل خناقة عشان يبقي عمل حدث.

أثناء المباراة في الشوط الأول، الفريق المغمور جاب جون!! يعنى طلع من الشوط الأول كسبان، هو ده بالظبط اللي بيحصل بين الimmune system والtumor.
الimmune system بكل اللي شفناه المفروض يسيكر ع الtumor، لكن الtumor هيهرب ويكسب، يلعب الشوط الاول ويطلع واحد/صفر، لو أنا مدرب وعايز أحمس اللاعبين، هل أنادى وأهلل عليهم وهما في الملعب ومش هيسمعونى خالص وصوتى يروح ع الفاضي؟ "لو هحقن cytokines جوه جسم المريض عشان أنشط T cytotoxic وNK cells هوصل لtissue toxicity)، هحقن IL-2 في المريض هيموت قبل ما يشتغل IL بسبب الكميات الكبيرة.

اللاعب وهو بيلعب مش هيفوق من صوت المدرب، فالمدرب المفروض يستنى لما الشوط الأول يخلص وفي الراحة أسحب اللاعبين في أوضة اللعيبة وأديهم دش ساخن، أديهم & IL-2 Gamma interferon، أحمسهم وأقولهم انتو حرين، لو فضلتوا علي كده المباراة هتتشال عليكوا تانى.

طب إزاي يحصل ده مع الـtumor؟

لما باخد عينة من tumor بيكون جواه T cytotoxic cells بنسميها tumor infiltrating lymphocytes، هي صعبة لكنها بتتعمل، لما أسحب lymphocyte أنشطها بIL 2 ثم أعيد خقنها تانى في جسم المريض، هو ده specific passive cellular (من الT lymphocyte في الtumor mass)، يعنى Activated lymphocyte by IL-

.2

طيب لو اتكلمنا عن الـactive؟

يعنى عايز الimmune system بتاع المريض هو اللي يشتغل (vaccination).
يا إما أطعمه بالtumor cell أو tumor Ag.
هى بتبقي irradiated tumor cells عشان محقنش الخلية صاحية في المريض، فلازم تبقي irradiated (Tumor cell vaccine)، وبيبقي معاها حاجة منشطة adjuvant، واروح حاقنها تانى في المريض.

ممكن تبقي auto من المريض نفسه، أو من مريض تانى عنده نفس الtumor، وليه اخد من مريض تانى واحقنها فيه؟ هيبقي زيادة الخير خيرين، لما تعرض الimmune system لخلايا عليها different Ag (Tumor Ag + Foreign Ag) بتاعة الشخص الاخر بيسموها allogenic Ag، معناها إنها من نفس ال tumor لكن من شخص اخر، وده هينشط الimmune system أكتر.
يعنى بدل ما أعرفك علي tumor Ag بس لو مش خايف خد كمان foreign Ag من شخص اخر، لانه جايز يحصل غفلة للimmune system.

طب ما تيجى نحقن tumor cell أو tumor Ag في شخص سليم كنوع من الvaccination أو الprotection، بالتالي لو مش للمريض كنوع من العلاج يبقي لشخص مش مريض كنوع من الprotection.

طب أنا أخاف لاحسن يحصل complications والخلايا تكون مماتتش وتعمل metastasis ولا حاجة، ما تيجي تستخلص الAg بتاعة الtumor ونهزمها ونحضرها، في الكيميا دلوقتى اديهم بروتين يفككهولك، يقولك ده معمول من ... ,alanine, glycine. أو اديله amino acids مفرطة يعملك polypeptide، فبعد ما ندرس الtumor Ag هنعرف الsequence a.a. بتاعها، وممكن أصنعها، وفيه علي فكرة دلوقتى vaccine معمول من synthetic peptide، بندور علي Hemagglutinin أو Neuraminidase بتاعة الinfluenza وبنقلدها ونصنعها، فيبقي اسمها synthetic peptide vaccine.

طب والتالتة؟
الtumors اللي سببها virus ودى عملناها فعلا، زي:
١. Hepatitis B اللي بيعمل hepatocellular carcinoma، لما بدأنا نعطى vaccine ضد HBsAg لقينا إن hepatocellular carcinoma قلت جدا.
٢. Human papilloma virus، لما عملنا vaccine ضده أصبح لا وجود تقريبا لـ cancer cervix أو قلت إلي حد كبير؛ لأن عدد اللي اتطعموا كتير، في بعض المجتمعات لما female توصل من ٩ لـ١١ سنة بيدوها papilloma vaccine فخلاص مبقاش يجيلهم cancer

.cervix

Non specific methods:

ماتيجى نحقن IFN ونصحصح الimmune system خاصة Type I IFN اللي كان ليه ٤ وظائف، رقم ٤ كانت antiproliferative against tumor.

Bacterial adjuvant:

ده بقي اختراع مصري، بستخدم BCG في علاج الtumors، حد يعرف ليه؟
في فترة من الفترات كان urinary bilharziasis منتشر أوي وكان يؤدى إلي cancer bladder، فالدكاترة المصريين فكروا في علاج لcancer bladder بإن أنا أحقن جوه الtumor itself الBCG، ليه؟
باعتبار الBCG ده live-attenuated vaccine، هيعمل stimulation لل cell mediated immunity ومنها الT lymphocyte وهتعمل cell mediated immunity ضد الBCG.

الT lymphocyte هتطلع cytokines تنشط الmacrophage اللي هتشتغل non specifically فتضرب في الtumor.
وتطلع cytokines تactivate الNK cell اللي تشتغل non specifically فتروح ضاربة الtumor.

يبقي أنا بخلي العيان يستفيد من الnon specific mechanisms بتاعته من خلال هيجان الimmune system ضد الTB، هيعمل activation لحاجات non specific زي الmacrophage والNK cell وبالتالي يدمروا الtumor في المكان اللي طلعوا فيه، كأنك واقف بإزازة مية نار، وأنا واقف جنب واحد متضايق منه، قمت انت اديتنى إزازة مية النار وقلتلي رش عليه وجريت، كده اللي هيتأثر اللي كان واقف جنبى (الtumor).

كده خلصنا chapter 20، وهستعرض معاكم chapter 21 ونشوف عيوب ال immune system.

CHAPTER 21

TISSUE INJURY IN IMMUNOLOGICAL REACTIONS

بيقولك إن الimmune system اللي سبق دراسته في الchapters اللي فاتوا علي طول، قدمنالك مميزات الimmune system لأنه هيشتغل لمصلحتك ويدافع عنك ضد intracellular & extracellular bacteria – Fungi – Viruses – Tumors. لسه مخلصينه صح؟

كأن ال immune system your fighting army يعنى بيخش معاك حروب ، و نتايج كل الحروب الحكمه بتقول no war without victim لابد ان يكون فى ضحايا فاللى جى الشابتر ال٣ اللى جايين مع بعض ضحايا و عيوب ال immune system:

اول عيب انه ممكن يعمل hyper sensitivity reaction.

تانى عيب يعمل graft rejection.

تالت عيب يعمل autoimmune disease.

ال immune system قد يؤدى احيانا الى exaggerated immune response

ياما الناتج بتاع ال immune response يطلع histamine ويعمل V.D وما يتبعه من مشاكل و hypotension نسميها anaphylactic shock

وجايز ال immune response يوجه ضد خليه من خلاياك و يؤدى الى destruction اسمه cytolytic reaction يعنى خليه من الخلايا بتاعتك حصلها lysis

جايز الimmune response يؤدى الى A.b و A.g يتحدوا مع بعض يؤدى الى soluble immune complex

جايز الimmune response يبعت يجيب T.lymphocyte يهيجوا الدنيا و يبقى اسمه T.cell mediated immunity\response

يعنى ال immune system اثناء عمله قد يقع فى خطا من اربعه اخطاء:

١-increase histamine release يؤدى الى anaphylactic reaction

٢- anti body response موجه صد خلايا الشحص نفسه يؤدى الى cytolytic reaction

٣- A.g و A.b يدوا soluble complex يبقى deposit فى حته معينه يدى immune complex mediated reaction

٤-T.lymphocyte تعمل tissue damage يبقى cell mediated hyper sensitivity reaction

يا ترى المريض نفسه جى عارف ايه اللى حصل جواه؟ يبقى المريض مش هيشتكى من الاسم العلمى لل reaction ، امال ايه ال disease اللى المريض هيشتكى بيه ، **المريض هيشتكى من حاجه من ثلاثه :**

١-يقولك انا عندى حساسيه يبقى هيشتكى من hypersensitivity

٢-او كان زارع organ وحصل rejection

٣-حصل autoimmune disease

نبدا بال hypersensitivity reaction

Definition

مهم جدا : معناها exaggerated او inappropriate immune response resulting in tissue damage

اول exposure يؤدى الى حاجه اسمها sensitization ، الhypersensitivity النمو\جيه تحصل على الاقل بعد التعرض مرتين دايما المرة الاولى تعمل حاجه اسمها sensitization و الحاجه التانيه هى اللى بتؤدى الى الtissue damage وال manifestation

الhypersensitivity اربع انواع كل نوع فيهم معتمد على mechanism من اللى اتقالوا فى مقدمه الشابتر:

يعنى type 1 اللى بيسموه immediate ده ناتج عن anaphylactic reaction

Type 2 بيسموه cytolytic\ cytotoxic ده ناتج عن ال reaction نمره ٢ cytolytic \ cytotoxic reaction

Type3 اللى هو ال immune complex ناتج عن تكوين complex and deposition in different tissue نمره٣

Type 4 ناتج عن T.lymphocute بيسموه cell mediated \ delay mediated

بينا على type 1 :

تعريفه:

انتبهوا علشان فيه كلمه مهمه اوى:

هو inappropriate immune response \ exaggerated، بص بقى الخطوره فين to harmless environmental antigen يعنى ال immune system اشتغل حيث كان مفروض ميشتغلش

اديك مثال علشان تفهم التعريف :

الفراوله ايه رايكم فيها حلوة جميله طعمه ل\ي\ه ممكن واحد يجيله urticaria الimmune system قرا الفراوله غلط ، الفراوله مفروض انها مش هتا\ينى يعنى ايه اللى هيجك ضدها ..

أو واحد لابس قميص بولستر او نايلون او حاجه فيها صوف تبص تلاقيه جاله skin rash ايه يا عم ؟ ال immune system محبش الصوف ولا النايلون اعتبرهم foreign ياعم ما تسبهم انت مالك

واحد شم حبوب اللقاح بتاعه النبات يجيله bronchial asthma ليه ؟ ال immune system شاف الpollen دى انها foreign عمرها ما كانت هتا\نى لوحدها

كل دى اخطاء لل immune system علشان كده ال.Def مهم
علشان كده المجموعه دى من الاعراض ، المريض يجى يقولك انا عندى حساسيه ، سيبكم من كلمه hypersensitivity كتعريف علمى
الناس لغويا يقولك انا عندى allergy

افهم بقى ، اربط الامور اللى يجى يقولك عندى حساسيه اللى هو المثقف شويه اللى بيتكلم يجى يقولك عندى allergic reaction \ allergy هى دى type 1 اللى بنشوفهافى ناس كتير، الربو و ال bronchial asthma
كل دى manifestation لtype 1 hyper sensitivity ، علشان كده روحنا عرفنا ال harmless environmental antigens سمناهم allergen

مين هما ال allergens ؟

الharmless environmental antigens اللى بيؤدوا الى allergy اللى هى type 1 hypersensitivity

هل كل antigen بيكون allergen ؟

لا

هل كل allergen بيكون antigen ؟

نعم

ايه المواصفات اللى تخلينى احط allergen فى عيله ال antigen

يstimulate production of IgE

يبقى الantigen اسميه allergen لما يقدر stimulate الB.lymphocyte اخليه يقدر يproduce IgE
يبقى ساعتها اسمه allergen

لو كلنا اكلنا فراوله هنكون IgE ولا لا ؟

اه ، الفراوله الimmune system بتاع البشر اتعرف عليها على انها allergen يبقى لازم يproduce IgE ، لكن كلنا بنطلع IgE extremely low level لا يزيد عن ٥ فى الميه الف ، يبقى كل ميه الف

immunoglobulin molecule خمسه منهم يكونوا IGE ، ولا هيعملوا حاجه ، فلعشان كده احنا بنتعرض ل allergenكلنا و بينصنع IgE من غير manifestation

امال ايه مشكله الناس اللى عندهم حساسيه ؟

some individual are genetically predisposed انهم لما يتعرضوا لallergen بي produce large amount IgE هى دى المشكله

تعالوا نشوف ايه اللى هيحصل :

الfirst exposure يؤدى الى sensitization
الIL-4 اللى بيطلع من ال Th2 اللى هيخلى الIgM يبقى IgE

قولت ميه معلومه ورا بعض دلوقتى ، كل واحده تستوجب اننا نشرحها

الallergen بالنسبه لينا يعتبر extracellular antigen لما الواحد يتعرضله هيتقبض عليه ب APC macrophage – B.lymphocyte قبض عليه جوا vesicle ، يعنى يعامل معامله ال vesicular antigen و يتحط على السطح مع MHC2 ونبعت نجيب الT.helper اللى عليهم CD4

الT.helper قدامها كام طريق ؟ تبقى ١ او ٢
لو ١ خير و بركه ميجراش مشاكل
أما لو عند بعض الناس بقيت Th2 ايه اللى يحصل ؟
produce IL4 , 5 , 6, 10 عند بعض الناس يطلعوا قد بعض ، لما ٤،٥،٦ يروحوا للB.lymphocyte يقولوها عايزين A.b وplz عايزينك تعملى switch للIgM الى IgE

ماذا يحدث لبعض الناس اللى هما عندهم genetic predisposition؟

بيطلع IL4 بشكل اكتر تروح للB.lymphocyte وتعمل class switching بدل ما بتطلع IgM تتطلع IgE .... ادى القصه بالتفصيل

ليه كل دا حصل ؟ هو genetically ربنا خلقه كدا ، ربنا ابتلاه
يروح الA.b اللى طلع الIgE رايح ماسك فى الmast cells والbasophils بظهره \ بديله ، ادى اخره اللى يلعب بديله ، مسك بالFc portion ... كده يبقى القصه اسمها حصل sensitization ، لحد دلوقتى مفيش manifestation ، دا اسمه ال contact \ first exposure

ماذا لو هذا العيان حصله subsequent exposure للمرة التانية \ التالته \ العاشره \ الميه ؟

الAg يخش يلاقى الmast cells او الbasophil عليها الA.b ماسك ، لو بنشتغل كهربا لو دى دايره كهربيه تبقى open ولا closed ؟ open ، لما يخش ال allergen يقفلها يعمل حاجه اسمها cross linked يعنى يمسك بين 2A.b موجودين على سطح نفس الخليه ، طول عمرى اقول الخليه تتكهرب و

اكتشفوا انها كهربا فعلا ، بيحصل حاجه اسمها ca+2 influx الـca+2 ions اللى كانوا موجودين extracellular يخش جوا الخليه لما المنظر ده يحصل يقوم يزيد ال ca+2 ions تقوم تكهرب الخليه و تزود ال c-Amp يقوم يخلى الـmembrane اللى بيحتوى على pharmacological reactive mediator اصل الـmast cell and basophil جواهم histamine موجودين جوا granules ليها membrane يقوم الـmembrane ده يفرقع ، يقوم يخرج محتويات الخليه من ال histamine واخواته و دى اسمها degranulation

التفاصيل مش طالبين ولا ca^{+2} و لا كهربا ولا C-Amp ولا كلام من ده

جالى ايحاء كده انه ممكن يتسالوا compare : قارن بين الـearly stage و ال late stage hypersensitivity
او قارن بين preformed and newly formed mediators

اول محطه ال degranulation الـmast cells والـbasophils جواهم mediators جاهزه هما مين ؟ الـhistamine والـPAF جاهزين طول الوقت جوا الـgranules اول ما حصل degranulation قاموا خارجين فى الحال خرجوا بعد ربع \ تلت ساعه مسئولين عن ال early phase manifestation اللى هى V.D و bronchospasm وحاجات كده local

انتبهوا ايها الساده بقى :

بعد ٦\٥ ساعات لقينا ال mast cells\basophil release other mediators مكانتش جاهزه ساعتها ، يبقى ال mast cells\basophils اخدوا ٦\٥ ساعات علشان يعملوا ٥\ه الـnewly formed mediators يبقى طلعت late شويه مسئوله عن ال late phase symptoms واهمهم الـleukotrienes and PG ينادوا على خلايا more eosinophils , more mast cells, more basophil, more Th2, more monocytes and macrophage يولعوا الدنيا قاموا ادوا الى tissue damage

المريض اللى هيجيله type 1 hypersensitivity هيجيلى المعمل او العياده بايه ؟

ياما ب systemic form يعنى يجى عنده حاجه اسمها anaphylaxis او localized form حاجه اسمها atopy

ايه بقى ال anaphylaxis؟

لو واحد اتعرض للقطه دى all over the body يقوم ال histamine يطلع فى كل مكان ، يقوم يحصل generalized V.D ، bronchospasm يقوم يحصل انه مش قادر ياخد نفسه و دخل فى hypotension وصلت لحدما يخش ف anaphylactic shock وتبقى life threating و ممكن يموت within minute

تفتكروا ايه الحاجه اللى تخلى ال generalized reaction ؟
انه يكون اتعرض ل antigen بانهى route ؟ اتحقن ، علشان كده ال allergen اللى تعمل anaphylaxis لازم يكون اسمه injectant ، يا نهار ابيض دا انت تسمع ان واحد خد حقنه طب ساكت

اما لو المشكله بتحصل local و دى موجوده عند بعضكم و فى بعض الاسر يبقى فيها member عنده حساسيه لحاجه ، كلمه atopy يعنى ايه يا اولاد ؟ يعنى شاذ أو غير طبيعى \abnormal ، هو ان الorgan دا بالذات شاذ عن بقيه ال organs

الـatopy :

هو localized anaphylaxis in which the symptoms are localized to one organ or one system ، هنا ال allergen اللى الشخص يبقى sensitized ليها تفتكرا بيتعرضلها بال ingestion وبالinhalation ممكن يبقى اسميها inhalant وingestants و بال contact اسميها contactant يبقى هنا التعرض usually بيكون local

هل التعرض لحاجه locally ممكن تسبب anaphylaxis ؟

اه ، لو inhaled حاجه كتير ممكن توصل للblood stream و تعمل anaphylaxis و العكس غير صحيح ، التعرض ل injectant لا يؤدى الى atopy
لو اتعرضت لinhalant تبقى local manifestation فى ال respiratory tract فى فصول الربيع تلاقى ناس تجلهم حساسيه و الازمه تزيد عندهم ، الhouse dust سيدات بيوت كتير يوم التنظيف او الجو فيه تراب يجيله ازمه ربويه
او contactant الملابس بقى و الحاجات الصناعيه فى ناس تقولك انا ملبس غير قطن
او ingestant ماكلوت كتير تؤدى الى حساسيه فراوله\ مانجه \موز\لبن

اللى جى مهم ، بعضكم هيحس انه عنده او عند حد من اسرته :

الsymptoms هتختلف على حسب المكان اللى حصل فى ال reaction
Bronchial asthma \ urticaria \conjunctivitis \gastrointestinal symptoms تبقى حاسس انه هيرجع allergic rhinitis فى واحد عنده حساسيه من القطط اول ما يخش يلاقى قطه مناخيره تسيب او عينيه تحمر

الكلام دا يبقى hereditary يعنى الاب او الام عندهم نوع من الحساسيه الاولاد يتوراثوها بس مش لازم يبقى manifested بنفس الشئ ، يعنى لو الام عندها bronchial asthma الابن يبقى عنده atopy اى حاجه تانيه

How to diagnosis type 1 hypersensitivity ؟

ادور على IgE انا بقولها الاول لانها more specific سواء ال total او specific IgE ، طب هعرف specific ضد allergen معين ازاى ؟ الدكتور الشاطر بقعد بالمريض و يقوله هعلمك ، اكتب يومياتك اليوم دا كلت حاجات مفيش urticarial اليوم دا اكلت و فى ، شوف الفرق فى الاكل ، بعد اسبوع

الدكتور هيبدا يpoint الحاجه اللى بتعمل المشاكل دى ، يقوم يتاكد انه يدور على IgE total and specific

فيه test بس مش highly specific : بجيب دراع المريض و خصوصا الحته الforearm اللى مفيهاش شعر و اقسمها مربعات بmarker عادى و اجيب different allergen الموجودين فى المجتمع و اعمل test بيهم و يقعد العيان جنبه up to نص ساعه و يشوف حصل reaction ، مش highly specific لان ممكن تطلع حاجات false negative

طب هتعامل ازاى بعد ما شخصت؟

لو حاجه anaphylaxis دى حاجه طؤارى بسرعه ادى anti-histamine , cortisone and adrenaline حقن و اشممه o2 لان عنده bronchospasm

لو atopy ناخد history كويس و نخلى المريض avoid exposure يعنى ست بيت راحت للدكتور قالتله انا كل ما بنفض البيت يجيلى ازمه ، خلاص متنفضيش البركه فى البيه

كان فيه زمان حاجه زى challenge واحد يقول انا عندى حساسيه من التراب بسففه تراب وقع طب ساكت يبقى فعلا عنده حساسيه ، انا مفروض اعمل العكس تماما avoid allergen ادى واحد

٢-الدكاتره بيعملوا desensitization يعنى لو مثلا محمد اتعصب على زكريا ، بقى زكريا عنده حساسيه لمحمد ، اقوم اصلح بينهم اقول لزكريا محمد مفيش اطيب منه ، انتوا اتعرفتوا على بعض فى ظروف مش صح مش لازم ترجعوا علاقتكم جامده كده ادى فكره ال desensitization ، بعيد التعرف ب small dose of highly diluted antigen كاننا بنحاول نعمل حاجه من ٣ الكتاب قال واحده فيهم بس ، كانى عاوز shift ال response من Th2 الى Th1 دى الكتاب قالها علشان واضحه اوى

نفسى اوصل ال immune system لما يشوفوا ال allergen بدل ما يبقوا Th2 يبقوا Th1 يبقى مفيش IgG production و العيان خف الحمد لله

طب لو حقنت بsmall dose وقعدت ازود الdose جايز اعمل عندك tolerance و جايز لما اديلك repeated dose الimmune system بتاعك يوصل لمرحله انه recognize ال antigen على انه secondary response و اطلع IgG اكتر

ممكن عند بعض الناس ال immune system راسه و ميه الف سيف ميتصالحش ال desensitization مش لازم ينجح و لو نجح ممكن يمتد تانى ، غالبا بقول للمريض معاك anti-histaminic لو حصلت الازمه ، فى علاج symptomatic للاحداث اللى بتحصل

الجديد اللى لسه غالى شويه اديك monoclonal antibody against IgE يقوم يخش يمسك فى ال Fc portion بتاعه الIgE ويمنع انها تمسك فى ال mast cells

Type 2 hypersensitivity

هشرحه فى خمس كلمات :

١- ما تجى اعلمك قانون لكل الtypes: اسال نفسك مين الA.g مين الA.b ايه ال mechanism of tissue damage و تعالى نراجع type 1:

كان مين ال A.g ؟

allergen

كان مين الA.b ؟

IgE

طب ايه ال mechanism of tissue damage ؟

sensitization followed by degranulation

تعالوا لtype2:

مين ال antigen ؟

فكر فى العنوان اسمه cytolytic reaction ، يبقى لازم يكون فى .cyto يعنى cell ، يبقى ال A.g should be cellular ، خليه و سطحها عليه surface antigen ، لازم يبقى جزء من ال cell membrane

ال antibody ؟

يا IgM يا IgG

بالله عليكم لما antibody يتكون ضد خليه و يمسك فيها يبقى الmechanism of damage ٣ كلمات ادى الخمسة اهوه ، الantibody يكسر الخليه هنا بكام mechanism؟

١- complement activation

٢- opsonisation

٣- ADCC

يعنى لو بكتريا ما هى cell ومسك فيها IgG او IgM و اتكسرت البكتريا دا هنا hypersensitivity type 2 ؟

لا ، دا protection ما هو الكلام دا بيحصل و depend على الخليه اللى اتضربت يبقى ال immune system اشتغل فى صالحك ولا ضدك ، لكن لو الخليه اللى اتضربت من خلاياك انت يبقى دا damage \ hypersensitivity

طب علشان افهم اكتر قولى clinical examples الكلام دا بيحصل فين ؟

- زرعتلك kidney ، antibody ضد ال kidney ويكسرها (graft rejection).
- خليه من خلايا جسمى RBC حصلها mutation طلع ضدها antibody كسرها autoimmune hemolytic anemia
- الRBC بتاعتى خدت drug like alpha methyl dopa اهوه drug induced hemolysis RH antibody عدا الplacenta دمر البيبى الجديد
- واحد blood group A اخد B حصل hemolysis

Type 3:

تلات كلمات هنقولهم و نمشى:

Antigen ؟

soluble antigen

Antibody ؟

IgG or IgM

Mechanism of damage ؟

هو اسمه ايه ؟ immune complex mediated:

ال soluble antigen اتحد مع IgG او IgM فى جسمك ينتج عنه complex لو كبير هيحصله phagocytosis و يا دار ما دخلك شر ، امال مين اللى يعانى اللى يدى small soluble complex بس بشرط يتكون لو مش قد بعض zone phenomena و يهرب من ال phagocytosis و يدخل جوا narrow capillary ويترسب على ال basement membrane بتاع ال capillaries ، قام ال complement راح جى و وصلنا الى 3a and 5a بيشتغلوا inflammatory reaction و يبعتوا يجيبوا neutrophils قالوها الحقى ادا فى immune complex ، البركه فيكى انتى عارفه تتصرفى ازاى يعنى عايزين شويه lysosome خدوها ، يخرب بيتك انتى عملتى ايه ادا مكنش خلايا ادا soluble immune complex deposition قالت والله ادا اللى عندى سلامو عليكم ، ال lysosome اشتغل على الbasement membrane كسر الخلايا دى و حصل platelets aggregation الدنيا باظت